

**An active ingredient concentrate, which contains a polysorbate as well one or more of the active ingredients genistein, daidcein, glycitein and/or their glycosides, quercetin or its derivatives, as well as a method for its production and use, is described.**

Patent number: DE 10103454  
Publication Date: 2002-08-01  
Inventor: BENHAM DARIUSH  
Applicant: AQUANOVA GETRAENKETECHNOLOGIE (DE)  
Classification:  
- International: **A23L1/30; A23L2/52; A61K8/49; A61K8/60; A61K8/86;  
A61K8/97; A61K31/352; A61K31/7048;  
A61K45/06; A61Q19/00; A61Q19/10; A23L1/30;  
A23L2/52; A61K8/30; A61K8/72; A61K8/96;  
A61K31/352; A61K31/7042; A61K45/00;  
A61Q19/00; A61Q19/10; (IPC1-7): A61K35/78;  
A23L1/29; A23L2/52; A61L7/00; A61K7/48  
A23L1/30B; A23L2/52; A61K8/49H; A61K8/49P;  
A61K8/60; A61K8/86; A61K8/97; A61K31/352;  
A61K31/7048; A61K45/06; A61Q19/00;  
A61Q19/10**  
European: Application number: DE20011003454 20010125  
Priority number(s): DE2001003454 20010125; DE20001065284 20001229

#### **Abstract of DE10103454**

An active ingredient concentrate, which contains a polysorbate as well one or more of the active ingredients genistein, daidcein, glycitein and/or their glycosides, quercetin or its derivatives, as well as a method for its production and use, is described.

⑯ BUNDESREPUBLIK

DEUTSCHLAND



DEUTSCHES

PATENT- UND

MARKENAMT

# Offenlegungsschrift

⑩ DE 101 03 454 A 1

⑤ Int. Cl.<sup>7</sup>:

A 61 K 35/78

A 23 L 1/29

A 23 L 2/52

A 61 K 7/00

A 61 K 7/48

⑯ Aktenzeichen: 101 03 454.7

⑯ Anmeldetag: 25. 1. 2001

⑯ Offenlegungstag: 1. 8. 2002

DE 101 03 454 A 1

⑥ Innere Priorität:

100 65 284. 0 29. 12. 2000

⑦ Anmelder:

Aquanova Getränketechnologie GmbH, 64295  
Darmstadt, DE

⑧ Vertreter:

Zinngrebe, H., Dr.rer.nat., Pat.-Anw., 64283  
Darmstadt

⑨ Erfinder:

Behnam, Dariush, 64380 Roßdorf, DE

⑩ Entgegenhaltungen:

EP 10 55 408 A1  
WO 99 38 509 A1

Datenbank CAPLUS bei STN, AN 1999:126211 zu:  
Effects of Polysorbate 80 and beta-cyclodextrin  
addition on quercetin solubility. VINADE, E.R.C. &  
PETROVICK, P.R., Rev. Port. Farm. (1998), 48(4),  
149-152 [rech. am 13.09.01];

**Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen**

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

④ Wirkstoffkonzentrate sowie Verfahren zu ihrer Herstellung

⑤ Beschrieben wird ein Wirkstoffkonzentrat, welches ein  
Polysorbat sowie ein oder mehrere der Wirkstoffe Genistein,  
Daidzein, Glycitein und/oder deren Glykoside, Quercetin  
oder dessen Derivate enthält, sowie ein Verfahren zu  
seiner Herstellung und seiner Verwendung.

DE 101 03 454 A 1

## Beschreibung

[0001] Die Erfindung betrifft Wirkstoffkonzentrate sowie Verfahren zu ihrer Herstellung.

[0002] Hormone sind chemische Verbindungen, die in speziellen Organen oder Zellen synthetisiert und danach an einen anderen Ort transportiert werden, um dort in sehr niedriger Konzentration Wachstum, Entwicklung und physiologisch-metabolische Leistungen zu koordinieren.

[0003] Pflanzen enthalten Verbindungen, die für diese kleinen Hormoncharakter haben, im Säuger jedoch hormonähnliche Wirkungen hervorrufen. Am bekanntesten sind die so genannten Isoflavone aus Leguminosen. Soja enthält z. B. Genistein, Isogenistein und das Formononetin. Diese Stoffe haben Oestrogeneffekte und damit einen positiven Einfluß auf postmenopausale Symptome wie Kreislauf-Probleme, Typ II Diabetes und Osteoporose, erfreulicherweise ohne Nebeneffekte. Damit beeinflussen sie indirekt die Mortalitätsrate. Auch generelle Alterungsphänomene, zum Beispiel der Haut, gehören in diesen Formenkreis protektiver Eigenschaften. In Asien liegt die durchschnittliche Isoflavonaufnahme seit Jahrzehnten zwischen 20 und 100 mg/Tag, in westlichen Ländern liegt sie weit darunter.

[0004] Isoflavone vom Genistein-Typ sind in Soja und vielen anderen Pflanzen enthalten. Auf Soja basierende Ernährung, die hauptsächlich im asiatischen Raum gebräuchlich ist, führt man zurück, dass dort viel weniger Karzinome (Brust, Prostata, Haut) und bei Frauen postmenopausale Beschwerden kaum auftreten. Isoflavone sind sogenannte Phytooestrogene und binden an den Oestradiolrezeptor. Anhand von Tierversuchen und Hautmodellen konnte man erfahren, dass diese Isoflavone das intrazelluläre, enzymatische, antioxydative Potential erhöhen. Darauf führt man zum Teil ihre Wirkung zurück.

[0005] Es ist seit längerem bekannt, dass das in Wasser nur schlecht lösliche Quercetin ein effektiver Radikalfänger ist. 1984 konnten Elstner et al zeigen, dass Quercetin ähnlich wie zum Beispiel  $\alpha$ -Tocopherol bestimmte Zellschutzfunktionen übernehmen kann.

[0006] Der Erfundung liegt daher die Aufgabe zugrunde, die Bioverfügbarkeit der erwähnten Wirkstoffe zu erhöhen.

[0007] Die Erfindung sieht dazu ein Wirkstoffkonzentrat vor, welches ein Polysorbat sowie einen oder mehrere der Wirkstoffe Genistein, Daidcein, Glycitein und/oder deren Glykoside, Quercetin oder dessen Derivate enthält. Das erfundungsgemäße Konzentrat ist in Wasser als klare Lösung löslich. Bei Verabreichung dieser Lösung werden die Isoflavone vom Genisteintyp im Gastrointestinal-Trakt leicht resorbiert. Es ist daher z. B. möglich, einem alkoholfreien Getränk eine Gabe des erfundungsgemäßen Konzentrats mit der Folge beizugeben, dass die generelle Isoflavonaufnahme des Organismus quasi nebenbei und gleichzeitig mit dem Konsum von Getränken erhöht wird. Dabei können Isoflavone vom Genisteintyp in Form eines wasserlöslichen Konzentrats im klassischen Lebensmittelbereich und vorteilhaft im kosmetischen oder Körperpflege-Bereich eingesetzt werden. Denn die Wasserlöslichkeit sorgt für eine wesentlich erhöhte Aufnahme der Isoflavone durch die Haut.

[0008] Es empfiehlt sich, das Gewichtsverhältnis des oder der Wirkstoffe zu dem Polysorbat auf etwa 1 : 5 einzustellen. Bei größerem Gewichtsverhältnis ergibt sich eine Trübung bzw. ein Sediment in einer wässrigen Lösung des Konzentrats. Bei kleinerem Gewichtsverhältnis ist die wässrige Lösung zwar klar, jedoch überschreitet der Polysorbat-Gehalt der Lösung die lebensmittelrechtlich gezogene Grenze.

[0009] Bevorzugt sind Wirkstoffe rein pflanzlichen Ursprungs. Für ein Wirkstoffkonzentrat, das nur Isoflavone

vom Genisteintyp enthält, empfiehlt es sich, ein im allgemeinen pulverförmig aufbereitetes Sojabohnen-Extrakt zu verwenden, das pro Kilogramm 40 g einer Mischung aus Genistin, Daidcin und Glycitin sowie ihrer Aglycone enthält. Vorteilhafterweise liegt das Mengenverhältnis von Genistin, Daidcin und Glycitin dann etwa bei 1,3 : 1,0 : 0,3.

[0010] Bevorzugt wird zur Herstellung des erfundungsgemäßen Konzentrates Polysorbat 80 verwendet. Zum Einsatz für den erfundungsgemäßen Zweck eignen sich indes auch das Polysorbat 20, das Polysorbat 40, das Polysorbat 60 und das Polysorbat 65, die als Teilester der Laurin-, Palmitin- oder Stearinäure mit Sorbitol gewonnen werden.

[0011] Gegenstand der Erfindung sind daher neben nichtalkoholischen Getränken Liköre, diverse Nahrungsmittel auch Hautpflegemittel, Kosmetika und dergleichen Produkte, welche ein Isoflavonkonzentrat aus Polysorbat und einen oder mehrere der Wirkstoffe Genistein, Daidcein, Glycitein und/oder ihrer Glykoside und/oder Quercetin oder seine Derivate enthalten. Zweckmäßig enthält z. B. ein Getränk pro Liter etwa 0,5 g bis etwa 3 g Isoflavonkonzentrat. In Kapseln (1 ml) kann das Konzentrat als Antioxidans bzw. Nahrungsergänzungsmittel unverdünnt abgegeben werden.

[0012] Zur Herstellung eines wasserlöslichen Konzentrats, das Isoflavone enthält, wird beispielsweise von 100 g Sojabohnen-Extraktpulver ausgegangen, das von der Firma Archer-Daniels-Midland Company, USA unter der Marke NOVASOY vertrieben wird. Dieses Sojabohnenextrakt enthält mindestens 40 Gew.-% Genistin, Daidcin und Glycitin und ihrer Aglycone im Mengenverhältnis 1,3 : 1,0 : 0,3. 100 g des genannten Extrakts enthalten also 20,0 g Genistin, 15,4 g Daidcin und 4,6 g Glycitin, also insgesamt 40,0 g Isoflavone.

[0013] Für ein Quercetin enthaltendes Mittel kann man von einem Quercetin-Dihydrat ausgehen, das von der Firma SIGMA-ALDRICH-CHEMIE GmbH, Schnelldorf, Deutschland unter der Artikelnummer 83370-100 G vertrieben wird.

[0014] Zur Herstellung eines wasserfreien Wirkstoffkonzentrats, welches Isoflavone vom Genistintyp enthält, dient beispielsweise das unter der Bezeichnung NOVASOY von der Firma Archer-Daniels-Midland Company, Decatur, Illinois, USA, zu beziehende pulverförmige Sojaextrakt, dessen typische Analyse sowie Chromatogramm als Anlage beigeschlossen sind. Man erkennt, dass dieses Extrakt hauptsächlich die Glykoside von Genistein, Daidcein und Glycitein enthält.

[0015] Ca. 166 g dieses Sojaextraktpulvers werden in ca. 834 g auf ca. 75°Celsius erwärmtes Polysorbat 80 eingeriebt und die Mischung (1,0 kg) etwa eine halbe Stunde bei dieser Temperatur gleichmäßig gerührt. Es ergibt sich ein tiefbraunes, klares Konzentrat ohne Sediment. Gibt man etwa 1-2 ml dieses Konzentrats zu der zehnfachen Menge an destilliertem Wasser von Zimmertemperatur, erhält man eine klare Lösung.

[0016] 1,0 kg dieses Konzentrats enthält ca. 66 mg Isoflavone. Durch Zugabe von 1,5 g des Konzentrats zu 1,0 l Fertiggetränk enthält dieses etwa 100 mg der genannten Isoflavone, so dass ein Liter des derart aufbereiteten Fertiggetränks den Tagesbedarf an Isoflavonen reichlich deckt.

[0017] Anstelle von NOVASOY kann man auch von Sojaextrakten anderer Provenienz ausgehen, die sich durch eine größere Zuckerfreiheit auszeichnen. Beispielsweise ist von der Firma K.-W. Pfannenschmidt GmbH, Hamburg, ein Sojabohnenextrakt erhältlich, das einen gesamten Isoflavongehalt von wenigstens von 40% aufweist. Diese etwa 40% setzen sich zusammen aus 7,58% Genistin, 25,43% Genistein, 5,48% Daidcin und 1,67% Daidcein. Verfährt man mit diesem Sojabohnenextrakt wie vorstehend im Zusammenhang

mit NOVASOY beschrieben, erhält man in etwa die gleichen Ergebnisse.

[0018] Vorstehend ist die Herstellung eines wasserfreien Wirkstoffkonzentrats beschrieben. Es ist jedoch auch möglich, ein wässriges Wirkstoffkonzentrat nach den folgenden Beispielen zu erhalten:

[0019] Die Gewinnung des erfindungsgemäßen wasserlöslichen Isoflavonkonzentrats sieht vor, dass man die genannten Zusammensetzungen in auf etwa 60°C erwärmtes Wasser einrieselt und die Mischung während einer vorgegebenen Zeitspanne von etwa zehn Minuten bei der genannten Temperatur röhrt. Alsdann wird das Polysorbat der Mischung zugegeben und die Temperatur dabei auf etwa 100°C erhöht. Bei dieser Temperatur wird der Rührvorgang solange fortgesetzt, bis die Mischung klar und transparent geworden ist. Alternativ kann den Zusammensetzungen zuerst Polysorbat zugegeben und anschließend Wasser zugesetzt werden.

[0020] Beispielsweise werden 100 g des erwähnten Sojabohnenextraktes NOVASOY gleichmäßig in 400 g destilliertes Wasser eingerührt, das zuvor auf ca 60°C erwärmt wurde. Die Mischung (Gesamtmenge 500 g) wird unter Beibehaltung der Temperatur von etwa 60°C ca. zehn Minuten konstant mittels eines Magnetrührers gerührt. Unter Fortsetzung des Rührvorganges werden 500 g Polysorbat 80 hinzugegeben und die Temperatur dabei auf ca. 100°C erhöht.

[0021] Bei dieser Temperatur wird der Rührvorgang so lange fortgesetzt, bis die Mischung (Gesamtmenge 1 kg) klar und transparent geworden ist. Diese klare Mischung enthält die eingearbeiteten 40 g Isoflavone.

[0022] 2,5 g dieses klaren, stabilen wässrigen Konzentrats enthalten 100 mg Isoflavone. Diese Menge kann beispielsweise in einen Liter Fertiggetränk eingearbeitet werden, das somit den doppelten Tagesbedarf in Höhe von 50 mg Isoflavone deckt.

[0023] Zur Gewinnung eines wässrigen Konzentrats, das von den genannten Wirkstoffen nur Quercetin bzw. sein Derivat enthält, kann wie folgt vorgegangen werden: 67 g Quercetin-Dihydrat werden gleichmäßig in 280 g destilliertes Wasser eingerührt, das zuvor auf ca 60°C erwärmt wurde. Die Mischung (Gesamtmenge 347 g) wird unter Beibehaltung der Temperatur von 60°C ca fünf Minuten konstant durch einen Magnetrührer gerührt. Unter Fortsetzung des Rührvorganges werden 653 g Polysorbat 80 hinzugegeben und die Temperatur dabei auf ca 100°C erhöht.

[0024] Bei dieser Temperatur wird der Rührvorgang so lange fortgesetzt, bis die Mischung (Gesamtmenge 1 kg) klar und transparent geworden ist. Diese klare Mischung enthält die eingearbeiteten 67 g Quercetin.

[0025] 1 g dieses klaren stabilen, wässrigen Konzentrats enthält 67 mg Quercetin. Diese Menge kann beispielsweise in einen Liter Fertiggetränk eingearbeitet werden.

[0026] Die Stabilität des erfindungsgemäßen Konzentrates in seiner Klarheit und Wasserlöslichkeit ist auch dann gegeben, wenn dem erfindungsgemäßen Konzentrat oder einem daraus hergestellten Mittel (z. B. Getränk) Magensäure zugegeben wird. Dies gilt auch dann, wenn das Konzentrat z. B. auf etwa 100°C erhitzt wird. Das Konzentrat zeichnet sich also durch eine ausgezeichnete Stabilität aus.

60

#### Patentansprüche

1. Wirkstoffkonzentrat, welches ein Polysorbat sowie ein oder mehrere der Wirkstoffe Genistein, Daidzein, Glycitein und/oder deren Glykoside, Quercetin oder dessen Derivate enthält.

2. Konzentrat nach Anspruch 1 ohne Quercetin, dadurch gekennzeichnet, dass das, Gewichtsverhältnis

von Genistein, Daidzein, und Glycitein und/oder deren Glykoside zu Polysorbat etwa 1 : 5 beträgt.

3. Konzentrat nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß es wasserfrei ist.

4. Konzentrat nach einem der vorstehenden Ansprüche ohne Quercetin, wobei die Wirkstoffe in einem Mengenverhältnis von Genistin, Daidzin und Glycitin und ihrer Glykoside von etwa 1,3 : 1,0 : 0,3 vorliegen.

5. Konzentrat nach einem der vorstehenden Ansprüche, welches Polysorbat 20 und/oder Polysorbat 40 und/oder Polysorbat 60 und/oder Polysorbat 65 und/oder Polysorbat 80 enthält.

6. Konzentrat nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass es nach Zugabe von Magensäure und/oder nach Erhitzung auf ca. 100°C in seiner Klarheit und Wasserlöslichkeit stabil bleibt.

7. Nahrungsmittel enthaltend ein Isoflavon- und/oder Quercetin-Konzentrat nach einem der vorstehenden Ansprüche.

8. Körperpflegemittel enthaltend ein Isoflavon- und/oder Quercetin-Konzentrat nach einem der vorstehenden Ansprüche.

9. Kosmetikum enthaltend ein Isoflavon- und/oder Quercetin-Konzentrat nach einem der vorstehenden Ansprüche.

10. Mittel nach einem der Ansprüche 7 bis 9, das pro kg etwa 0,01 g bis etwa 1000 g eines Konzentrats an Isoflavon und/oder Quercetin nach einem der vorstehenden Ansprüche enthält.

11. Mittel nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass ein Konzentrat nach einem der Ansprüche 1–5 in gekapselter Form vorliegt.

12. Verfahren zur Herstellung eines Wirkstoffkonzentrats nach einem der Ansprüche 1–5, dadurch gekennzeichnet, daß in erwärmtes Polysorbat eine oder mehrere Isoflavone vom Genisteintyp eingetragen werden und die warme Mischung etwa eine halbe Stunde gleichmäßig gerührt wird, bis sich ein klares sedimentfreies Konzentrat ergibt.

13. Verfahren nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, dass in etwa 5 Gewichtsteile Polysorbat etwa ein Gewichtsteil eines pflanzlichen, Isoflavone vom Genisteintyp enthaltendes Extraktes eingetragen wird.

14. Verfahren zur Herstellung eines Konzentrats nach einem der Ansprüche 1–5, dadurch gekennzeichnet, daß Genistein, und/oder Daidzein und/oder Glycitein und/oder Quercetin oder dessen Derivate in erwärmtes Wasser eingerührt werden, dem auf etwa 100°C erwärmten Wasser Polysorbat unter Rühren zugegeben wird und das Rühren solange fortgesetzt wird, bis sich ein klares Konzentrat ergibt.

15. Verfahren nach Anspruch 14 zur Herstellung eines Genistein-, und/oder Daidzein und/oder Glycitein enthaltenden Konzentrats, dadurch gekennzeichnet, dass 40,0 g dieser Isoflavone bzw. 100 g Sojabohnen-Extrakt in ca. 60°C warmes Wasser eingerührt und das Rühren um eine vorgegebene Zeitspanne von beispielsweise zehn Minuten fortgesetzt wird, anschließend die Temperatur des Gemisches auf 100°C erhöht und 500 g Polysorbat 80 eingerührt werden.

16. Verfahren zur Herstellung eines Quercetin enthaltenden Konzentrats, dadurch gekennzeichnet, dass 67 g Quercetin-Dihydrat in 280 g Wasser von 60°C eingerieselten werden, das Rühren für eine vorbestimmte Zeitspanne von etwa fünf Minuten fortgesetzt wird, die Temperatur des Wassers auf 100°C erhöht und 653 g Polysorbat 80 zugegeben wird.

17. Verfahren nach einem der Ansprüche 12–16 zur

Herstellung eines Konzentrats nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass dem Genistein, und/oder Daidzein und/oder Glycitin und/oder Quercitin oder dessen Derivate zunächst Polysorbat zugegeben und danach dieser Zusammensetzung Wasser zugesetzt wird.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65